

## Articles

Lancet 2009; 373: 547–56

# Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study

Dirk Vlasselaers\*, Ilse Milants\*, Lars Desmet\*, Pieter J Wouters, Ilse Vanhorebeek, Ingeborg van den Heuvel, Dieter Mesotten, Michael P Casaer, Geert Meyfroidt, Catherine Ingels, Jan Muller, Sophie Van Cromphaut, Miet Schetz, Greet Van den Berghe

### **Summary**

#### **Background**

Critically ill infants and children often develop hyperglycaemia, which is associated with adverse outcome; however, whether lowering blood glucose concentrations to age-adjusted normal fasting values improves outcome is unknown. We investigated the effect of targeting age-adjusted normoglycaemia with insulin infusion in critically ill infants and children on outcome.

#### **Methods**

In a prospective, randomised controlled study, we enrolled 700 critically ill patients, 317 infants (aged <1 year) and 383 children (aged ≥1 year), who were admitted to the paediatric intensive care unit (PICU) of the University Hospital of Leuven, Belgium. Patients were randomly assigned by blinded envelopes to target blood glucose concentrations of 2·8–4·4 mmol/L in infants and 3·9–5·6 mmol/L in children with insulin infusion throughout PICU stay (intensive group [n=349]), or to insulin infusion only to prevent blood glucose from exceeding 11·9 mmol/L (conventional group [n=351]). Patients and laboratory staff were blinded to treatment allocation. Primary endpoints were duration of PICU stay and inflammation. Analysis was by intention to treat. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00214916.

#### **Findings**

Mean blood glucose concentrations were lower in the intensive group than in the conventional group (infants: 4·8 [SD 1·2] mmol/L vs 6·4 [1·2] mmol/L,  $p<0·0001$ ; children: 5·3 [1·1] mmol/L vs 8·2 [3·3] mmol/L,  $p<0·0001$ ). Hypoglycaemia (defined as blood glucose ≤2·2 mmol/L) occurred in 87 (25%) patients in the intensive group ( $p<0·0001$ ) versus five (1%) patients in the conventional group; hypoglycaemia defined as blood glucose less than 1·7 mmol/L arose in 17 (5%) patients versus three (1%) ( $p=0·001$ ). Duration of PICU stay was shortest in the intensively treated group (5·51 days [95% CI 4·65–6·37] vs 6·15 days [5·25–7·05],  $p=0·017$ ). The inflammatory response was attenuated at day 5, as indicated by lower C-reactive protein in the intensive group compared with baseline (−9·75 mg/L [95% CI −19·93 to 0·43] vs 8·97 mg/L [−0·9 to 18·84],  $p=0·007$ ). The number of patients with extended ( $>$ median) stay in PICU was 132 (38%) in the intensive group versus 165 (47%) in the conventional group ( $p=0·013$ ). Nine (3%) patients died in the intensively treated group versus 20 (6%) in the conventional group ( $p=0·038$ ).

#### **Interpretation**

Targeting of blood glucose concentrations to age-adjusted normal fasting concentrations improved short-term outcome of patients in PICU. The effect on long-term survival, morbidity, and neurocognitive development needs to be investigated.

#### **Funding**

Research Foundation (Belgium); Research Fund of the University of Leuven (Belgium) and the EU Information Society Technologies Integrated project “CLINICIP”; and Institute for Science and Technology (Belgium).

## COMENTARIO DE EXPERTOS

### **Dr Daniel Ricardo Capra**

Pediatra Intensivista

Experto en Soporte Nutricional

Médico de Planta UCIP Hospital Nacional “Alejandro Posadas”

A menudo los pacientes pediátricos críticamente enfermos desarrollan hiperglucemia, la cual fue asociada con peores resultados. Se han realizado en los últimos años numerosos trabajos en poblaciones pediátricas internadas en UCIP en donde se correlaciona el grado y duración de la hiperglucemia con mayor estadía en

UCIP y con riesgo aumentado de fallo de órganos y de muerte **1.2.3.4.** También se asoció con peores resultados, la variabilidad de la concentración de la glucemia y la hipoglucemias. **5.** Pero si estas asociaciones son indicadores de severidad de la enfermedad crítica subyacente o si la hiperglucemias o la hipoglucemias per se son factores de riesgo, aún no está claro. Este es el primer trabajo realizado en pediatría que, con una metodología impecable, en forma prospectiva, randomizada y controlada, se comparan 2 grupos de pacientes críticos. Un grupo (n=351) tratado convencionalmente (TC) con insulina cuando los valores de glucemia superaban 11.9 mmol/L (214mg%) suspendiéndose la infusión de insulina con glucemias de 10mmol/L (180mg%) versus otro grupo (n=349) tratado intensamente (TI) con insulina con el objetivo de mantener rangos de glucemias normales adaptadas por edad, 2.8-4.4mmol/L (50.4-79.2mg%) entre 0 y 1 año y 3.9-5.5mmol/L (70.2-99mg%) entre 1 y 16 años. Los autores postulan que mantener valores de glucemias normales ajustadas por edad con infusión de insulina mejora los resultados en lactantes y niños críticamente enfermos.

Fueron randomizados 700 pacientes y dada la baja mortalidad en las UCIP, el objetivo primario fue observar beneficios en la morbilidad y para medir los resultados primarios se consideró la duración de la estadía en UTIP y la curva de PCR como atenuación de la respuesta inflamatoria. Como objetivos secundarios fueron considerados la duración de soporte ventilatorio mecánico y de otros órganos vitales como uso de drogas vaso activas, ECMO, óxido nítrico.

Casi la mitad de los pacientes enrolados fueron menores de 1 año y el 75% de los mismos fueron admitidos en UCIP luego de cirugía cardiovascular secundaria a cardiopatías congénitas.

El TI redujo la estadía en UCIP, atenuó la respuesta inflamatoria evidenciada por la curva de PCR en descenso y disminuyó los requerimientos de soporte hemodinámico, todo esto en forma significativa.

Pero un 25% de los pacientes del grupo TI presentaron hipoglucemias valores =  $<2.2\text{mmol/L}$  (39.6mg%) versus el 1% de los pacientes del grupo TC y el 5% de los pacientes tuvo valores  $<1.7\text{mmol/L}$  (30.6mg%) versus el 1% del grupo TC.

Los autores concluyen que en lactantes y niños en estado crítico apuntar a mantener glucemias en rangos normales ajustadas por edad con TI, mejora los resultados en el corto plazo, pero la sobrevida y la morbilidad en el largo plazo y el desarrollo neurocognitivo necesita seguir siendo investigado.

Este excelente trabajo nos aporta más elementos en el control de la glucemia en UCIP, pero tiene importantes limitaciones, remarcadas por los propios autores, para que sea considerado como evidencia para que el TI se implemente en la práctica clínica.

1) Como en todos los estudios realizados sobre control estricto de glucemia, no es posible hacerlo de manera ciega ya que se debe titular la insulina para monitorizar prudentemente la glucemia. 2) El estudio fue realizado en un sólo centro con las 3/4 partes de la población admitidas en UCIP después de cirugía cardíaca secundaria a cardiopatía congénita, por lo que estos resultados no pueden generalizarse a otros pacientes con otras patologías críticas. 3) Es esencial contar con un plantel de enfermería altamente capacitado en el control estricto de glucemia.

A lo expresado por los propios autores debemos agregar, por un lado el altísimo porcentaje de pacientes que con TI presentaron episodios de hipoglucemias severa con el riesgo que esto conlleva y, por otra parte, la reciente publicación de un importante trabajo multicéntrico, prospectivo, controlado y randomizado realizado en una población de 6104 pacientes adultos en estado crítico, en donde el TI incremente la mortalidad medida a los 90 días. **6.**

A la espera de nuevas evidencias, nosotros como intensivistas pediátricos debemos ser muy cautos en el uso de insulina utilizando protocolos con objetivos claros para mantener valores de glucemias aún no definidos y tratando de minimizar al máximo con estricto monitoreo el riesgo de hipoglucemias.

1. Faustino E. and Apkon M. Persistent Hyperglycemia in Critically Ill Children J Pediatr; 146:30-4, 2005
2. Srinivasan V. et al. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children Pediatr Crit Care Med; 5:329-336, 2004
3. Branco R. et al. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock Pediatr Crit Care Med; 6:470-472, 2005
4. Yung M. et al. Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care Pediatr Crit Care Med; 9:147-152, 2008
5. Wintergerst K. et al. Association of Hypoglycemia, Hyperglycemia, and Glucose Variability With morbidity and Death in the Pediatric Intensive care Unit Pediatrics; 118:173-179, 2006
6. The NICE-SUGAR study investigators Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients N Eng J Med ; 360: 1283-97 2009

